

Synthese in der Biotinreihe
7,8-Diamino-6-keto-nonansäure

Verkürzte Fassung der
INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WOLFGANG VON TSCHARNER
aus Chur (Graubünden)

Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.
1951



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548208_0148

Synthese in der Biotinreihe
7,8-Diamino-6-keto-nonansäure

Verkürzte Fassung der
INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WOLFGANG VON TSCHARNER
aus Chur (Graubünden)

Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.

1951

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *T. Reichstein* und Dr. *H. Erlenmeyer*.

Basel, den 7. März 1950.

Prof. Dr. *R. Wizinger*
Dekan.

Herrn *Wolfgang von Tschärner* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 7. März 1950 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 7. März 1950 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Synthese in der Biotinreihe
7,8-Diamino-6-keto-nonansäure

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* und Herrn P.-D.
Dr. *C. A. Grob* möchte ich für ihre stete Hilfe und
ihr reges Interesse, das Sie dieser Arbeit immer ent-
gegenbrachten, herzlich danken.

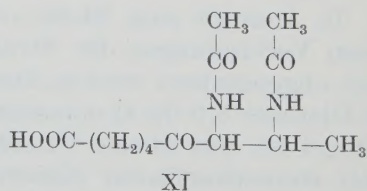
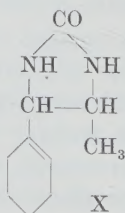
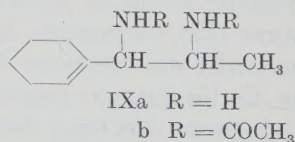
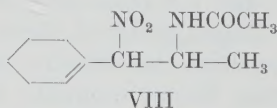
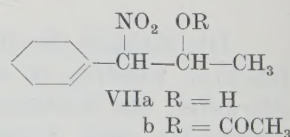
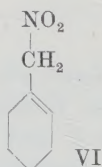
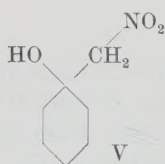
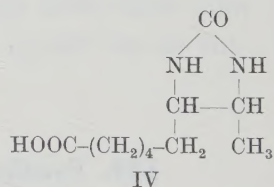
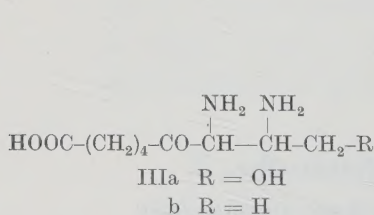
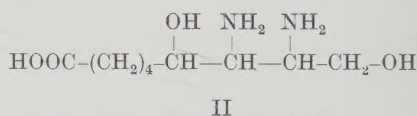
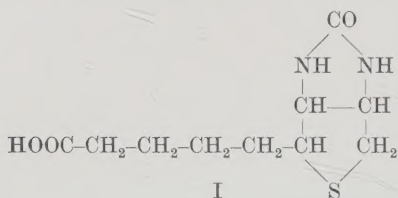
139. Synthesen in der Biotinreihe. I.

Derivate der 7,8-Diamino-6-keto-nonansäure

Die Molekel des Biotins (I) kann als substituierte Nonansäure betrachtet werden, in welcher die Kohlenstoffatome 6 und 9 durch Schwefel, die Kohlenstoffatome 7 und 8 durch einen Harnstoffrest verbunden sind. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint das Biotin durch relativ einfache Reaktionen mit der 7,8-Diamino-6,9-dioxy-nonansäure (II) verknüpft. Bei leichter Zugänglichkeit dieser Säure wäre vielleicht ein weiterer Weg zur Synthese des Biotins und verwandter Verbindungen gegeben. Es schien ferner möglich, dass die mikrobiologische Prüfung derart substituierter Nonansäuren weitere Anhaltspunkte über die Biogenese dieses Vitamins liefern würde.

In Analogie zum Biotin selbst, welches als einzige der stereoisomeren Verbindungen der Struktur I biologische Aktivität aufweist, kann angenommen werden, dass nur eine der acht möglichen isomeren 7,8-Diamino-6,9-dioxy-nonansäuren (II) für die weitere Verwendung geeignet ist. Aus diesem Grunde war es wünschenswert, die Synthese unter stereochemischer Kontrolle der Assymmetriezentren durchzu-

führen. Als Vorstufe von II schien uns deshalb die 7,8-Diamino-6-keto-9-oxy-nonansäure (IIIa) geeignet, woraus sie durch stereochemisch gelenkte Reduktion erhältlich sein sollte. Zur Erleichterung der Aufgabe nahmen wir gleichzeitig die Synthese der etwas einfacher gebauten 7,8-Diamino-6-keto-nonansäure (IIIb) auf. Letztere schien zunächst durch relativ einfache chemische Prozesse in Desthio-biotin (IV) überführbar. Wie aber hier gezeigt werden soll, ist die Reduktion der Ketogruppe in der Säure IIIb mit den üblichen Mitteln nicht möglich. Bemerkenswerterweise gelingt die Reduktion zur sekundären Hydroxylgruppe in der analogen ω -substituierten Säure IIIa. Hierüber wird in der zweiten Mitteilung dieser Reihe berichtet.



Wir stellten zunächst 1-Nitromethyl-1-cyclohexanol (V) nach *Fraser & Kon*¹⁾ durch Kondensation von Cyclohexanon mit Nitromethan her. Durch Verwendung von einem Mol anstatt einer katalytischen Menge Natriumäthylat als Kondensationsmittel liess sich die Ausbeute von 45 auf 75% erhöhen. Die Wasserabspaltung nach der Vorschrift der obigen Autoren lieferte 1-Nitromethyl-cyclohexen (VI), welches mit Acetaldehyd in Gegenwart von Alkali zu 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-oxy-propan (VIIa) kondensiert wurde. Letzteres wurde mit Acetylchlorid in das Acetoxy-derivat VIIb übergeführt.

Es ist bekannt, dass Ester von 1,2-Nitroalkoholen bereits in Kontakt mit schwachen Basen Säure abspalten, wobei α -Nitroolefine entstehen²⁾. Ferner ist gezeigt worden, dass letztere leicht Amine³⁾ und Ammoniak⁴⁾ zu relativ unbeständigen 1,2-Nitroaminen anlagern. Letztere können auch direkt aus den Estern von Nitroalkoholen (z. B. Acetat oder Nitrat) mittels Ammoniak oder Aminen gewonnen werden⁴⁾. Wir fanden⁵⁾, dass sich Nitroamine im allgemeinen besonders gut herstellen lassen, wenn man die Acetate mit trockenem Ammoniak in Dioxan behandelt. Es fällt dabei Ammonacetat aus, welches leicht entfernt werden kann. Die instabilen Nitroamine werden mit Vorteil direkt in der Reaktionslösung acetyliert. So wurde aus der Acetoxy-nitroverbindung VIIb ein Gemisch der diastereomeren 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetyl-amino-propane (VIII) in guter Ausbeute erhalten.

Die beschriebene Reaktion ist insofern bemerkenswert, als Ester von Ammoniak gewöhnlich am Carbonyl-Kohlenstoffatom unter Bildung von Säureamiden angegriffen werden. Da nucleophiler Ersatz von Acetoxy-Anion durch Ammoniak unter den angegebenen Bedingungen ohne uns bekannte Analogie ist, glauben wir, dass unter Abspaltung von Essigsäure zunächst α -Nitroolefine gebildet werden. Letztere lagern aber leicht Amine an unter Bildung von Nitroaminen. Für diesen Mechanismus sprechen Versuche, über welche wir in einer weiteren Mitteilung eingehend berichten werden. Ähnliche Vorstellungen sind kürzlich von *Irving*⁶⁾ entwickelt worden, der darauf hinweist, dass diese anormale Reaktion nur eintritt, wenn leicht ionisierbarer Wasserstoff (in α -Stellung zur Nitrogruppe) vorhanden ist.

Das Gemisch der diastereomeren Nitro-acetylamine VIII lässt sich durch fraktionierte Kristallisation leicht in zwei einheitliche Racemate auftrennen, nämlich ein höherschmelzendes vom Smp. 174° (A-Reihe) und ein tieferschmelzendes vom Smp. 104° (B-Reihe). Diese Verbindungen enthalten zwei Assymmetriezentren, von denen eines Bestandteil eines tautomeriefähigen Systemes ist. Wird ein solches einheitliches Racemat in wässrigem Alkali gelöst, so resultiert ein

1) *H. B. Fraser & G. A. R. Kon*, Soc. **1934**, 604.

2) *E. Schmidt & G. Rutz*, B. **61**, 2142 (1928).

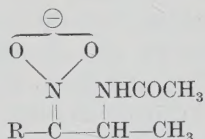
3) *D. E. Worrall*, Am. Soc. **49**, 1598 (1927).

4) *R. L. Heath & J. D. Rose*, Soc. **1947**, 1486.

5) Unveröffentlichte Versuche.

6) *H. Irving & H. I. Fuller*, Soc. **1948**, 1989; *H. Irving*, Soc. **1936**, 797.

mesomeres Anion, in welchem ein Zentrum infolge Beteiligung der Grenzform:



aufgehoben ist. Beim Ansäuern entstehen beide Racemate A und B im Verhältnis 7:3. Dieser Prozess hat also eine teilweise Inversion des betreffenden Assymmetriezentrums zur Folge. Damit ist die Möglichkeit gegeben, beide Verbindungen A und B nach Belieben ineinander überzuführen.

Die Reduktion des höherschmelzenden Isomeren VIII (A-Reihe) mit Aluminiumamalgam lieferte nach der Acetylierung das entsprechende Bis-acetylamin IXb vom Smp. 170°. Die Reduktion lässt sich auch mit Eisen-Salzsäure¹⁾ durchführen, doch entsteht dabei ein Gemisch des obigenamins mit jenem der B-Reihe vom Smp. 237°. Die Verbindung IXb (A-Reihe) wurde mit konz. Salzsäure zum Salz des Diamins IXa hydrolysiert, welches mit Phosgen²⁾ das 2-Keto-4-cyclohexenyl-5-methyl-imidazolidin (X) vom Smp. 143° lieferte. Die analogen Reaktionen des tieferschmelzenden Nitroacetylamins VIII (B-Reihe) ergaben das Bis-acetylamin vom Smp. 237°, welches zum Imidazolidon-derivat X vom Smp. 202° führte.

Versuche zur oxydativen Spaltung der Doppelbindung im Cyclohexenring von X mit Kaliumpermanganat in Wasser³⁾ oder Aceton, ferner durch Hydroxylierung mit Perameisensäure und Nachoxydation nach *Adkins*⁴⁾ führten nicht zur gewünschten Ketosäure XI. Es konnten jeweils nur geringe Mengen saurer, undefinierter Produkte isoliert werden. Durch Ozon wurde die Doppelbindung in X überhaupt nicht angegriffen, was vermutlich auf einem sterischen Effekt beruht.

Demgegenüber gelingt die Aufspaltung des Cyclohexenringes im beweglicheren 1-Cyclohexenyl-1,2-bis-acetylaminopropan (IXb) durch Ozonisierung und Nachoxydation mit Silberoxyd nach *Asinger*⁵⁾ mit grosser Leichtigkeit. Auf diese Weise können die beiden wasserlöslichen 7,8-Bis-acetylamin-6-keto-nonansäuren (XI) vom Smp. 150° (A-Reihe) und Smp. 170° (B-Reihe) in guten Ausbeuten erhalten werden. Von diesen muss die eine stereochemisch dem DL-Desthio-biotin, die andere dem DL-allo-Desthio-biotin entsprechen (IV). Beide Säuren liefern mit Diazomethan kristallisierte Methylester.

¹⁾ K. Johnson & E. F. Degering, Am. Soc. **61**, 3194 (1939); M. Senkus, Ind. Eng. Chem. **40**, 506 (1948).

²⁾ D. B. Melville, Am. Soc. **66**, 1422 (1944).

³⁾ C. C. Price, Am. Soc. **61**, 1847 (1939).

⁴⁾ H. Adkins & A. K. Roebuck, Am. Soc. **70**, 4041 (1948).

⁵⁾ F. Asinger, B. **75**, 656 (1942).

Die beiden Säuren XI, bzw. ihre Ester, weisen ein anormales Verhalten auf, welches man ihren α,β -Diaminoketo-Gruppierungen zuschreiben muss. Dies äussert sich beispielsweise in der Reaktionsträgheit gegenüber den gewöhnlichen Carbonylreagenzien und katalytisch erregtem Wasserstoff, sowie in der Empfindlichkeit gegenüber Erhitzen mit Säuren oder Alkalien. Aus letzterem Grunde konnten die freien Diaminoketosäuren IIb nicht erhalten werden. Mit Semicarbazid-acetat sowie Phenylhydrazin-acetat erfolgt kein Umsatz. Erst Dinitrophenylhydrazin in kalter verdünnter Salz- oder Schwefelsäure liefert die entsprechenden Dinitrophenylhydrazone. Die konventionellen Verfahren zur Überführung einer Keto- in eine Methylengruppe versagen. Die *Clemmensen*-Reduktion fällt ausser Betracht, weil die Verbindungen schon durch heisse Säure gespalten werden. Versuche, den Methylester von XI (A-Reihe) nach *Wolff-Kishner* zu reduzieren, führten zu einer bei 175° schmelzenden, hygroskopischen Verbindung, die am ehesten der Zusammensetzung $C_9H_{19}N_3O_3$ entsprach. Da diese Substanz schon durch Erhitzen der Ketosäure XI mit Hydrazinhydrat allein entsteht, kann jedenfalls nicht die erwartete Reduktion eingetreten sein.

Ferner liess sich der Methylester der Ketosäure XI (A-Reihe) weder mit Äthylmercaptan noch mit Äthandithiol zu den entsprechenden Thioacetalen umsetzen. Aus diesem Grunde konnte die Reduktion zur Diamino-nonansäure nach *Wolfrom & Karabinos*¹⁾ und *Hauptmann*²⁾ nicht untersucht werden. Die Ketosäuren XI liessen sich mit Wasserstoff über reduziertem Platinoxid in Eisessig nicht hydrieren. Der Methylester (A-Reihe) nahm mit *Raney-Nickel* bei Normaldruck, sowie bei 80 Atm und 60° keinen Wasserstoff auf. In allen Fällen wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Die Durchsicht der Literatur ergab, dass rein aliphatische α,β -Diaminoketone der vorliegenden Art noch nicht beschrieben sind. Andererseits sind eine Anzahl aromatisch substituierter Diaminoketone in den letzten Jahren von *Cromwell* und Mitarbeiter³⁾ untersucht worden. Diese Autoren haben bereits die ausserordentliche Trägheit der Ketogruppe bei der Reduktion und gegenüber Carbonylreagentien festgestellt⁴⁾ und auf sterische Hinderung zurückgeführt. In Anbetracht der voluminösen Substituenten in den von ihnen untersuchten Verbindungen mag dieser Effekt eine gewisse Rolle spielen. In unserem Falle scheint diese Erklärung weniger wahrscheinlich, doch wäre es angesichts der nur spärlichen Versuchsergebnisse verfrüht, heute schon eine allgemeine Erklärung geben zu wollen. Wir sind gegenwärtig mit der Untersuchung einfacher gebauter α,β -Diaminoketone

1) *M. L. Wolfrom & J. V. Karabinos*, Am. Soc. **66**, 909 (1944).

2) *H. Hauptmann*, Am. Soc. **69**, 562 (1947).

3) Zusammenfassung dieser Arbeiten: *N. H. Cromwell*, Chem. Rev. **38**, 83 (1946).

4) *N. H. Cromwell & H. Hoeksema*, Am. Soc. **67**, 124, 1658 (1945).

beschäftigt und hoffen später, auf die Ursachen ihres anormalen Verhaltens zurückzukommen.

Die beiden 7,8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäuren (XI, A- und B-Reihe) besaßen im Hefetest (Melassebrennhefe) keine Biotinaktivität, scheinen also von diesem Mikroorganismus nicht in Desthio-biotin, bzw. Biotin, überführbar zu sein.

Wir danken Herrn Dr. V. Kocher, Mikrobiologisches Laboratorium St. Jakob, Basel, für die Durchführung der Biotinbestimmungen.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Koflerblock* bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

1-Nitromethyl-cyclohexanol¹⁾ (V).

Zu einer Lösung von 6,6 g Natrium in 300 cm³ absolutem Äthanol wird unter Feuchtigkeitsschluss und sehr gutem Rühren ein Gemisch von 28 g Cyclohexanon und 17,5 g Nitromethan derart zugetropft, dass die Temperatur 40° nicht übersteigt. Das Natriumsalz des Nitroalkohols scheidet sich sofort als weisser Niederschlag ab. Nach beendetem Zutropfen wird noch 2 bis 3 Stunden weitergerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der kristalline Niederschlag wird abgenutscht und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch noch mehr Natriumsalz gewonnen wird. Die gesamte Salzmenge wird in Eiswasser gelöst und unter Rühren langsam mit 30 cm³ Eisessig versetzt, wobei sich die Nitroverbindung ölig abscheidet. Nach Abtrennung der unteren Schicht wird der wässrige Teil dreimal ausgeäthert, die Ätherlösung mit dem Öl vereinigt, mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Destillation bei 9 mm ergibt 33,8 g (75%) Produkt vom Sdp. 117–119°.

1-Nitromethyl-cyclohexen (VI).

Aus 82 g Nitromethyl-cyclohexanol, 82 cm³ absolutem Pyridin und 66 g Thionylchlorid wurden nach der Vorschrift von *Fraser & Kon*¹⁾ 61,8 g (85%) VI vom Sdp.₉ 98–102° erhalten.

1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-oxy-propan (VIIa).

8 g VI in 30 cm³ 95-proz. Äthanol wurden unter Kühlung mit 3 g (20% Überschuss) Acetaldehyd versetzt und bei 0° 1,5 cm³ 2-n. NaOH zugetropft. Nach viertägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde mit der berechneten Menge verdünnter Salzsäure neutralisiert, die Hauptmenge des Äthanol im reduzierten Vakuum unterhalb 40° entfernt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde im Hochvakuum destilliert und lieferte 8,1 g (77%) gelbliches Öl vom Sdp._{0.01} 100°. Zur Analyse wurde nochmals destilliert.

$C_9H_{15}O_3N$	Ber. C 58,36	H 8,16	N 7,56%
	Gef. „ 58,27	„ 8,22	„ 7,67%

Die Verbindung kann bei -10° oder eingeschmolzen bei Zimmertemperatur längere Zeit aufbewahrt werden. An der Luft bei gewöhnlicher Temperatur verfärbt sie sich jedoch schnell.

1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetoxy-propan (VIIb).

12,5 g VIIa wurden in einem *Claisen*-Kolben bei 0° mit 5 cm³ reinem Acetylchlorid unter Umschwenken und in kleinen Portionen versetzt. Dann liess man das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen und unterwarf es der Destillation, wobei 13,5 g

¹⁾ *Fraser & Kon*, loc. cit.

(88,5%) VIIb bei 92–93° und 0,05 mm übergangen. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum destilliert, Sdp._{0,01} 73°; $n_D^{19} = 1,4750$; $d_4^{20} = 1,110$.

$C_{11}H_{17}O_4N$	Ber. C 58,16	H 7,49	N 6,16%
	Gef. „ 57,90	„ 7,38	„ 6,32%

1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetylamino-propan (VIII).

61,0 g VIIb wurden in 250 cm³ Dioxan gelöst und unter mechanischem Rühren und Einleiten eines kräftigen Ammoniakstromes tropfenweise zu 430 cm³ Dioxan, welches zuvor mit Ammoniak gesättigt wurde, zugegeben. Es schied sich sofort kristallines Ammoniumacetat aus. Dann wurde noch während 5 Stunden unter Einleiten eines schwachen Ammoniakstromes weitergerührt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, überschüssiges Ammoniak im reduzierten Vakuum entfernt und das Filtrat mit 130 cm³ Acetanhydrid versetzt. Nach dreistündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde noch 30 Minuten auf 60° erwärmt und die Lösung im reduzierten Vakuum unterhalb 50° eingengt, bis sich VIII (Isomer A) abzuscheiden begann. Dieses wurde abgenutscht und das Einengen und Abnutschen zweimal wiederholt. Das Filtrat wurde dann zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Essigester behandelt, wobei nochmals Isomer A, welches ungelöst blieb, gewonnen wurde. Insgesamt wurden 46,2 g (76%) Isomer A vom Smp. 167° erhalten. Die Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Äther-Petroläther unkristallisiert, wobei 4 g (6,5%) Isomer B, Smp. 103–104°, isoliert wurden, total also 50,2 g (82,5%) VIII.

Viermaliges Umkristallisieren des Isomeren A erhöhte den Smp. auf 173–174°.

$C_{11}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 58,45	H 7,96	N 12,38%
	Gef. „ 58,34	„ 8,10	„ 12,22%

Die Substanz ist auch in heissem Äther unlöslich, löslich dagegen in heissem Alkohol, Essigester und Chloroform.

Das Isomere B wurde noch dreimal aus Aceton-Äther umgelöst und schmolz dann bei 103–104°.

$C_{11}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 58,45	H 7,96	N 12,38%
	Gef. „ 58,70	„ 7,96	„ 12,29%

Die Substanz ist löslich in Essigester und heissem Äther.

Gegenseitige Umlagerung der Isomeren A und B von VIII.

2 g Isomer A (Smp. 173°) wurden in 25 cm³ 4-proz. NaOH gelöst und auf dem Wasserbad während 30 Minuten gelinde erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde tropfenweise mit Eisessig versetzt bis keine weitere Fällung entstand. Das getrocknete Isomerenmisch wurde im Soxhlet-Apparat vier Stunden mit Äther extrahiert. Beim Einengen der Ätherlösung schied sich wenig Isomeres A aus, welches abgenutscht wurde. Aus dem Filtrat schieden sich nach Zusatz von wenig Petroläther 600 mg (30%) des Isomeren B (Smp. 98–100°) aus. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Operation mit dem in der Extraktionshülle verbliebenen Isomeren A, kann dieses in einer Ausbeute von 92% in das Isomere B übergeführt werden.

1-Cyclohexenyl-1,2-bis-acetylamino-propan (IXb).

A-Reihe. Noch feuchte amalgamierte Aluminiumspäne aus 20 g Aluminium wurden mit 50 cm³ Methanol überschichtet und unter mechanischem Rühren mit einer Lösung von 10 g VIII in 50 cm³ Methanol versetzt. Die Reaktion setzte sofort unter Erwärmung ein. Nach dem Abflauen wurde auf 50–60° erwärmt und in kleinen Portionen 65 cm³ Wasser im Laufe von 2 Stunden hinzugefügt und noch weitere 3 Stunden bei 50–60° gerührt. Der Aluminiumschlamm wurde abgenutscht und viermal mit je 200 cm³ Methanol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft und der Rückstand unter Kühlung mit 50 cm³ Acetanhydrid versetzt. Nach 30 Minuten wurde das überschüssige Acetan-

hydrid im reduzierten Vakuum entfernt und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert, wobei 6,0 g (57%) IXb vom Smp. 170° erhalten wurden.

$C_{13}H_{22}N_2O_2$	Ber. C 65,54	H 9,25	N 11,76%
	Gef. „ 65,80	„ 8,99	„ 11,46%

Die Substanz war in Methanol, Aceton und Chloroform leicht, in Äther schwer löslich.

B-Reihe. 3,78 g des Isomeren B (Smp. 103–104°) wurden in gleicher Weise mit 10 g Aluminiumamalgam reduziert. Bei der Acetylierung fielen 3,25 g (81%) IXb (B-Reihe), Smp. 227–229°, aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther schmolz die Verbindung bei 236–37°.

$C_{13}H_{22}N_2O$	Ber. C 65,54	H 9,25	N 11,76%
	Gef. „ 65,66	„ 9,05	„ 11,69%

Die Substanz ist in Methanol gut, in Aceton und Chloroform schwer löslich.

1-Cyclohexenyl-1, 2-diamino-propan-dihydrochlorid (IXa).

A-Reihe. 3,6 g IXb wurden mit 36 cm³ konz. Salzsäure während 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde am Vakuum zur Trockne verdampft und in wenig Äthanol aufgenommen. Nach Zusatz von wenig Äther kristallisierten 2,49 g (64%) des Hydrochlorids von IXa aus, Smp. 245–250° unter Zersetzung.

$C_9H_{20}N_2Cl_2$	Ber. C 47,58	H 8,81	N 12,31%
	Gef. „ 47,87	„ 8,86	„ 12,50%

Die Substanz ist in Alkohol, Aceton und Wasser leicht, in Äther schwer löslich.

2-Oxo-4-methyl-5-(1-cyclohexenyl)-imidazolidin (X).

A-Reihe. 500 mg des Hydrochlorides von IXa wurden in 47 cm³ 10-proz. Sodalösung gelöst und unter Rühren bei 0° ein langsamer Strom von Phosgen eingeleitet bis die Lösung kongosauer reagierte. Während des Einleitens fielen 340 mg farbloser Kristalle vom Smp. 142–43° aus. Die Mutterlauge wurde vollständig eingedampft und durch Extraktion des Rückstandes mit Methanol erhielt man noch weitere 40 mg Kristalle, Smp. 142–43°, so dass die Ausbeute total 380 mg (96%) betrug. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther schmolz die Substanz bei 143°.

$C_{10}H_{16}N_2O$	Ber. C 66,66	H 8,88	N 15,55%
	Gef. „ 66,49	„ 8,64	„ 15,51%

Die Substanz ist gut löslich in Methanol, Essigester, Chloroform und Aceton; schwer in Äther und Wasser.

B-Reihe. 1,5 g IXb (Smp. 236–37°) wurden entsprechend mit konz. Salzsäure zum Dihydrochlorid von IXa, Smp. 240–250°, hydrolysiert und mit Phosgen zu X ringgeschlossen. Ausbeute 1,01 g (95%). Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert, Smp. 201–202°.

$C_{10}H_{16}N_2O$	Ber. C 66,66	H 8,88	N 15,55%
	Gef. „ 66,75	„ 8,74	„ 15,69%

Die Substanz ist in Methanol und warmem Aceton gut, in kaltem Aceton und in Wasser schlecht löslich.

7, 8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäure (XI).

A-Reihe. 2 g IXb (Smp. 170°) wurden in 30 cm³ alkoholfreiem Chloroform gelöst und bei –15° mit einem Sauerstoffstrom, der 3,5% Ozon enthielt, während 30 Minuten (200 cm³ pro Minute) behandelt. Das Ozonid fiel als gallertige Masse mit bläulichem Schimmer aus. Das Chloroform wurde bei 20° im Vakuum abgedampft, der Rückstand in

45 cm³ Wasser gelöst und langsam auf 80° erwärmt. Die Lösung wurde eine Stunde bei dieser Temperatur belassen und nach dem Erkalten mit einer Suspension von Silberoxyd (aus 10 g Silbernitrat) in 5 cm³ Wasser unter gutem Rühren versetzt. Dann wurde tropfenweise n. Natronlauge bis zum Umschlagspunkt von Phenolphthalein zugefügt (8,4 cm³). Es wurde abgenutscht und das Filtrat mit n. Salzsäure bis eben zur kongosauren Reaktion versetzt und durch eine dünne Schicht von Norit filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum unterhalb 50° zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Aceton aufgenommen, filtriert und mit Äther bis zur leichten Trübung versetzt. Es kristallisierten 2,19 g (91%) Ketosäure XI in feinen Nadeln aus, Smp. 136—143°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther erhöhte sich der Smp. auf 149—150°.

$C_{13}H_{22}N_2O_5$	Ber. C 54,54	H 7,70	N 9,80%
	Gef. „ 54,73	„ 7,77	„ 9,65%

Die Substanz ist gut löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Chloroform und Wasser, unlöslich in Äther, Benzol und Petroläther.

B-Reihe. 500 mg IXb (Smp. 237°) wurden in 40 cm³ Chloroform während 20 Minuten bei 0° mit einem Ozonstrom behandelt, der 18 mg Ozon pro Minute enthielt. Es wurde wie oben nachoxydiert und aufgearbeitet, wobei 500 mg (83%) Ketosäure XI, Smp. 168—170°, erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Äther erhöhte sich der Smp. auf 169—170°.

$C_{13}H_{22}N_2O_5$	Ber. C 54,54	H 7,70	N 9,80%
	Gef. „ 54,29	„ 7,67	„ 9,82%

Die Substanz ist in Wasser, Methanol und Dioxan gut, in Aceton, Chloroform und Essigester schlecht, in Äther unlöslich.

2, 4-Dinitrophenylhydrazon.

50 mg obiger Ketosäure (Smp. 169°) in 1 cm³ Wasser wurden mit 40 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2 cm³ 2-n. Salzsäure und einigen Tropfen konz. Salzsäure bei Zimmertemperatur versetzt und die klare Lösung stehengelassen. Nach einigen Stunden hatten sich gelbe Nadeln (60 mg) vom Smp. 210—220° abgesetzt. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol erhöhte sich der Smp. auf 221—223°.

$C_{19}H_{26}O_8N_6$	Ber. C 48,92	H 5,62	N 18,00%
	Gef. „ 49,18	„ 5,76	„ 18,02%

Methylester der 7, 8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäure (XI).

A-Reihe. 1,1 g Ketosäure (Smp. 150°) wurden in wenig Methanol gelöst und bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, in wenig Aceton aufgenommen, filtriert und mit Äther bis zur schwachen Trübung versetzt. Nach einigem Stehen kristallisierten 950 mg (82%) Ester, Smp. 95—100°, aus. Nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Äther erhöhte sich der Smp. auf 107—109°.

$C_{14}H_{24}N_2O_5$	Ber. C 55,96	H 8,00	N 9,32%
	Gef. „ 55,94	„ 7,98	„ 9,02%

B-Reihe. Die Ketosäure XI vom Smp. 170° wurde analog mit Diazomethan methyliert und lieferte prismatische Nadeln, Smp. 141—144°. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol-Äther erhöhte sich der Smp. auf 145—147°.

$C_{14}H_{24}N_2O_5$	Ber. C 55,96	H 8,00%	Gef. C 55,70	H 7,75%
----------------------	--------------	---------	--------------	---------

Reduktionsversuch des Methylesters von XI (A-Reihe) nach Wolff-Kishner.

Eine Lösung von 500 mg Natrium in 7 cm³ Methanol wurde mit einer Lösung von 500 mg des Methylesters in 5 cm³ Methanol unter Zusatz von 2,5 cm³ Hydrazinhydrat

während 18 Stunden im Einschliessrohr auf 175° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde eingedampft, in 10 cm³ Wasser aufgenommen und mit 2-n. Salzsäure bis zur schwach kongosauren Reaktion versetzt. Es wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Chloroform mehrmals extrahiert. Nach dem Verdampfen des Chloroforms hinterblieb ein Öl, aus dem 550 mg Kristalle vom Smp. 172—175° durch Umkristallisieren aus Chloroform-Äther gewonnen werden konnten. Nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Äther und Sublimation bei 110—120° (0,02 mm) schmolz die Substanz bei 173—175°. Die Substanz war äusserst hygroskopisch und wurde im Schweinchen eingewogen.

$C_9H_{19}N_3O_3$, $\frac{1}{4} H_2O$ Ber. C 48,65 H 8,99 N 18,69%
 Gef. „ 48,72 „ 8,87 „ 18,98%

Die Substanz löst sich gut in Methanol, Chloroform, mässig in Aceton und gar nicht in Äther.

Umsetzung der Säure XI (A-Reihe) mit Hydrazinhydrat.

100 mg Ketosäure XI (Smp. 150°) wurden mit 1 cm³ Hydrazinhydrat im Einschliessrohr 18 Stunden auf 175° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2-n. NaOH versetzt, um die Säure in das Natriumsalz überzuführen. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, um letzte Reste von Hydrazinhydrat zu entfernen. Hierauf wurde mit 2-n. Salzsäure eben kongosauer gestellt und wiederum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform extrahiert, woraus sich nach Einengen und Versetzen mit Äther Kristalle vom Smp. 169—170° gewinnen liessen. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther schmolzen diese bei 172° und waren auf Grund des Mischschmelzpunktes identisch mit obigem Produkt vom Smp. 172—175°.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung E. Thommen).

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese der beiden diastereomeren 7,8-Bis-acetyl-amino-6-keto-nonansäuren (XI), ausgehend von Cyclohexanon, Nitromethan und Acetaldehyd, beschrieben. Die beiden als Zwischenprodukte auftretenden diastereomeren 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetyl-amino-propane (VIII) lassen sich ineinander überführen, so dass die Synthese stereochemisch kontrolliert werden kann.

Die Ketogruppe der 7,8-Bis-acetyl-amino-6-keto-nonansäuren (XI), bzw. deren Ester, liess sich weder zur sek. Alkoholgruppe noch zur Methylengruppe nach den üblichen Methoden reduzieren.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Ketogruppe in α,β -Diaminoketonen im allgemeinen verminderte Reaktionsfähigkeit aufweist.

Curriculum vitae.

Als Sohn des Johann Friedrich von Tscharner, von Chur (Graubünden), Bankdirektor, und der Joan, geb. Dickinson, wurde ich, *Wolfgang (Friedrich) von Tscharner*, am 23. April 1921 in Bern geboren. Nach dem Besuch der Primarschulen in Genf und Zürich trat ich im Frühjahr 1933 in das Realgymnasium in Zürich ein, wo ich im Herbst 1939 die Maturitätsprüfung bestand.

Im Wintersemester 1941/42 begann ich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich das Studium der Chemie. Nach Absolvierung des Normalstudienplanes erwarb ich im Herbst 1946 nach bestandener Prüfung das Diplom als Ingenieur-Chemiker. Im Wintersemester 1946/47 wurde ich an der Universität Basel, organisch-chemische Anstalt, Vorsteher Herrn Prof. Dr. T. Reichstein, immatrikuliert, wo unter der Leitung von Herrn P.-D. Dr. C. A. Grob vorliegende Arbeit entstand.

Während meiner Studienzeit in Basel besuchte ich die Vorlesungen von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein und P.-D. Dr. C. A. Grob.

Wolfgang von Tscharner.

